



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Pat ntschrift
10 DE 43 29 379 C 1

51 Int. Cl.⁸:
A 61 K 31/20
A 61 K 7/48
// C 07 C 59/01

21 Aktenzeichen: P 43 29 379.4-41
22 Anmeldetag: 1. 9. 93
43 Offenlegungstag: —
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 16. 2. 95

DE 43 29 379 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:
Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

72 Erfinder:
Klier, Manfred, Dr., 21521 Aumühle, DE; Wolf,
Florian, Dr., 20251 Hamburg, DE; Gohla, Sven, Dr.,
21077 Hamburg, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 37 32 840 A1
DE 37 32 839 A1
DE 34 43 231 A1
DE 33 42 538 A1
DE 31 27 639 A1
DE 28 07 607 A1
DE 27 43 674 A1
DE 27 04 294 A1
DE 20 23 786 A1
DE 19 55 764 A1

FR 5 799 M
US 44 54 118 A
US 44 50 175 A
US 41 38 416 A
EP 02 73 202 A2
EP 00 77 742 A1
EP 00 58 474 A1
FIEDLER, H.P.: Lexikon der Hilfsstoffe, 2. Aufl., Ed.
Cantor, Aulendorf, S. 1009-1015;

54 Gegen unreine Haut und milde Formen der Akne wirksame Zubereitungen mit einem Gehalt an
Wollwachssäuren

57 Verwendung von Wollwachssäuren oder Wollwachssäure-
komponenten als wirksames Prinzip gegen unreine Haut,
milde Formen der Akne und/oder gegen Propionibacterium
acnes.

DE 43 29 379 C 1

KOS

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Wirkstoffe und Zubereitungen, solche Wirkstoffe enthaltend, welche gegen unreine Haut und milde Formen der Akne wirksam sind.

Bei der unreinen Haut sowie bei milden Formen der Akne sind neben anderen Einflüssen bakterielle Sekundärinfektionen von ätiologischer Bedeutung. Einer der wichtigsten Mikroorganismen, der in Zusammenhang mit unreiner Haut steht, ist *Propionibacterium acnes*.

Unreine Haut und/oder Komedonen beeinträchtigen das Wohlbefinden der Betroffenen aber selbst in leichten Fällen. Da praktisch jeder oder jede Jugendliche von unreiner Haut irgendeiner Ausprägung betroffen ist, besteht bei vielen Personen Bedarf, diesem Zustande abzuhelpen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es also, ein wirksames Prinzip gegen unreine Haut, milde Formen der Akne bzw. *Propionibacterium acnes* wirksamen Stoff zu finden.

Es wurde überraschend gefunden, und darin liegt die Lösung der Aufgabe, daß die Verwendung von Wollwachssäuregemischen, welche gekennzeichnet sind durch folgende Parameter:

Tropfpunkt	50—54°C
Säurezahl	166—170
Verseifungszahl	175—190
OH-Zahl	60—80
Jodzahl	7—12

als wirksames Prinzip gegen unreine Haut, milde Formen der Akne und/oder gegen *Propionibacterium acnes*, sowie die Verwendung von Wollwachssäuregemischen, welche erhältlich sind durch Kurzwegdestillation von Rohwollwachssäure bei 10^{-1} bar aus dem Destillationstemperaturintervall von 150—200°C, als wirksames Prinzip gegen unreine Haut, milde Formen der Akne und/oder gegen *Propionibacterium acnes*, den Nachteilen des Standes der Technik abhelfen.

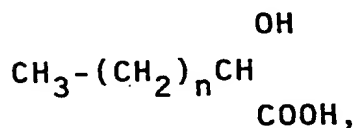
Wollwachs oder Wollfett wird der bei der Rohwollwäsche anfallende fett- bis wachsartige Bestandteil der Rohschafwolle bezeichnet. Das Wollwachs besteht aus einem Gemisch von Fettsäureestern höherer Alkohole und aus freien Fettsäuren.

Die Hauptbestandteile der Wollwachssäuren sind

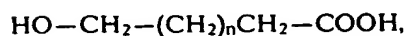
(a) gesättigte unsubstituierte Carbonsäuren, gemäß der Formel



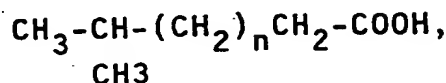
(b) α -Hydroxycarbonsäuren, gemäß der Formel



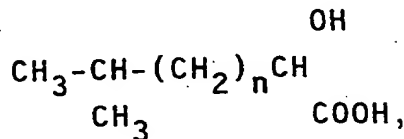
(c) Ω -Hydroxycarbonsäuren, gemäß der Formel



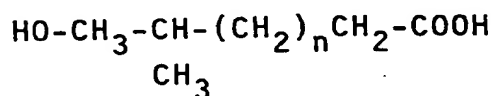
(d) Isocarbonsäuren, gemäß der Formel



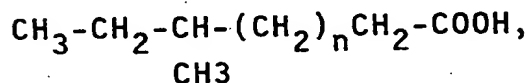
(e) α -Hydroxy-isocarbonsäuren, gemäß der Formel



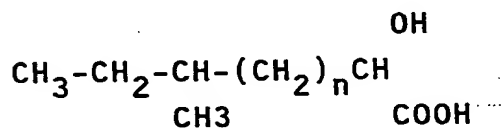
(f) Ω -Hydroxy-isocarbonsäuren, gemäß der Formel



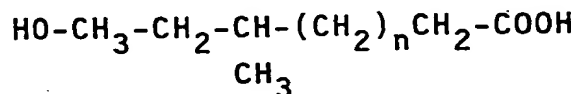
(g) Anteiscarbonsäuren, gemäß der Formel



(h) α -Hydroxy-anteiscarbonsäuren, gemäß der Formel



(i) Ω -Hydroxy-anteiscarbonsäuren, gemäß der Formel



Dabei nimmt n gewöhnlich Werte von 7—31 an. Repräsentative Zusammensetzungen der Wollwachssäuren werden z. B. in "Parfümerie und Kosmetik", 59. Jahrgang, Nr. 12/78, S. 429, 430 sowie im "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" von H. P. Fiedler, 1989, 3. Auflage, Editio Cantor Aulendorf, beschrieben.

Rohwollwachssäuren sind für kosmetische Zwecke nicht geeignet, statt ihrer werden für gewöhnlich destillierte Wollwachssäuren eingesetzt. Dieser Umstand und entsprechende Verfahren zur Raffinierung der Rohwollwachssäuren sind dem Fachmann bekannt.

Typischerweise bestehen Wollwachssäuren aus ca. 60% gesättigten, unsubstituierten Carbonsäuren, ca. 30% α -Hydroxycarbonsäuren und ca. 5% Ω -Hydrox-

ycarbonsäuren, wobei der Rest von ca. 5% im wesentlichen von den anderen vorgenannten Carbonsäuretypen gebildet wird.

Zwar ist aus dem Aufsatz "Antimicrobial Factors in Wool Wax" (Australian Journal of Chemistry, 1971, 24, Seiten 153 ff.) bekannt, daß in manchen Wollwachschargen antimikrobielle Faktoren enthalten sind. Ein Hinweis in Richtung der vorliegenden Erfindung findet sich am angegebenen Orte jedoch nicht.

Es wird angenommen, daß insbesondere die α -Hydroxycarbonsäuren einen wesentlichen Beitrag zur erfindungsgemäßen Wirkung leisten.

Besonders vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung ist, α -Hydroxycarbonsäuren zu verwenden, welche C_{16} -Körper darstellen, die also am α -Kohlenstoffatom eine verzweigte oder unverzweigte $C_{14}H_{29}$ -Kette tragen.

Vorteilhaft ist weiter, Wollwachssäuregemische zu verwenden, in welchen der Gehalt an α -Hydroxycarbonsäuren 20—30 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung beträgt.

Zwar beschreibt EP-A-273 202, daß gewisse α -Hydroxycarbonsäuren als die Wirkung antimikrobiell wirksamer Agentien verstärkendes Agens bei der Therapie von Akne zu verwenden sind. Der Fachmann konnte aber nicht davon ausgehen, daß die erfindungsgemäße Verwendung von Wollwachssäuregemischen mit den in den Ansprüchen geschilderten Parametern selbst zu gegen unreine Haut bzw. gegen Propionibacterium acnes wirksamen Zubereitungen führen und erhebliche Vorteile gegenüber dem Stande der Technik aufweisen würde.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen gegen unreine Haut bzw. gegen milde Formen der Akne sind besonders vorteilhaft dadurch gekennzeichnet, daß die Wollwachssäuren bzw. die Wollwachssäurekomponenten in Konzentrationen von 0,05—10,00 Gew.-%, bevorzugt 0,1—5,0 Gew.-%, vorliegen, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen gegen unreine Haut bzw. milde Formen der Akne wirksamen Zubereitungen können in Form von mittels Pinseln oder Abstreifen oder Roll-on-Vorrichtungen auftragbaren flüssigen Zusammensetzungen, als Stifte und in Form von aus normalen Flaschen und Behältern auftragbaren W/O- oder O/W-Emulsionen, z. B. Crèmes oder Lotionen. Weiterhin können die erfindungsgemäßen gegen unreine Haut wirksamen Zubereitungen vorteilhaft in Form von Gesichtswässern, Tinkturen oder Reinigungsformulierungen vorliegen.

Als übliche Trägerstoffe zur Herstellung der erfindungsgemäßen gegen unreine Haut bzw. milde Formen der Akne wirksamen Zubereitungen können neben Wasser, Ethanol und Isopropanol, Glycerin und Propylenglykol hautpflegende Fett- oder fettähnliche Stoffe, wie Ölsäuredecylester, Cetylalkohol, Cetylstearylalkohol und 2-Octyldodecanol, in den für solche Präparate üblichen Mengenverhältnissen eingesetzt werden sowie schleimbildende Stoffe und Verdickungsmittel, z. B. Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylcellulose, Polyacrylsäure, Polyvinylpyrrolidon, daneben aber auch in kleinen Mengen cyclische Silikonöle (Polydimethylsiloxane) sowie flüssige Polymethylphenylsiloxane niedriger Viskosität.

Als Emulgatoren zur Herstellung der erfindungsgemäßen gegen unreine Haut bzw. gegen milde Formen der Akne wirksamen Zubereitungen, welche vorteilhaft als flüssige Zubereitungen auf die gewünschten Hautbe-

reiche aufgetragen werden sollen, vorteilhaft mittels eines Wattebauschs, und die in den Zubereitungen in geringer Menge, z. B. 2 bis 5 Gewichts.-%, bezogen auf die Gesamt-Zusammensetzung, verwendet werden können, haben sich nichtionogene Typen, wie Polyoxyethylen-Fettalkoholether, z. B. Cetostearylalkoholpolyethylenglykolether mit 12 bzw. 20 angelagerten Ethylenoxid-Einheiten pro Molekül, Cetostearylalkohol sowie Sorbitanester und Sorbitanester-Ethylenoxid-Verbindungen (z. B. Sorbitanmonostearat und Polyoxyethylen-sorbitanmonostearat) und langkettige höhermolekulare wachsartige Polyglykolether als geeignet erwiesen.

Zusätzlich zu den genannten Bestandteilen können den gegen unreine Haut bzw. milde Formen der Akne wirksamen Zubereitungen gemäß der Erfindung, deren pH-Wert vorzugsweise z. B. durch übliche Puffergemische auf 4,0 bis 9,0 insbesondere 5,0 bis 6,5, eingestellt wird, Parfüm, Farbstoffe, Antioxidantien (z. B. α -Tocopherol und seine Derivate oder Butylhydroxytoluol (BHT = 2,6-Di-Tert-butyl-4-methylphenol) in Mengen von 0,01 bis 0,03%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung), Suspendiermittel, Puffergemische oder andere übliche kosmetische Grundstoffe beigemischt werden.

Vorteilhaft wird der pH-Wert der erfindungsgemäßen gegen unreine Haut bzw. gegen milde Formen der Akne wirksamen Zubereitungen im schwach sauren bis neutralen Bereich eingestellt, bevorzugt von 4,0—7,0, besonders bevorzugt von 5,0—6,5.

Die jeweils einzusetzenden Mengen an Trägerstoffen können in Abhängigkeit von der Art des jeweiligen Produktes vom Fachmann durch einfaches Ausprobieren leicht ermittelt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt abgesehen von speziellen Zubereitungen, die in den Beispielen jeweils gesondert vermerkt sind, in üblicher Weise, zumeist durch einfaches Vermischen unter Rühren, gegebenenfalls unter leichter Erwärmung. Sie bietet keine Schwierigkeiten. Für Emulsionen werden Fettphase und die Wasserphase z. B. separat, gegebenenfalls unter Erwärmen hergestellt und dann emulgiert.

Ansonsten sind die üblichen Maßregeln für das Zusammenstellen von galenischen Formulierungen zu beachten, die dem Fachmann geläufig sind.

Es folgen vorteilhafte Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung. In den Beispielen bedeutet der Begriff "WWS" eine Wollwachssäurefraktion, welche gewonnen wurde aus Rohwollwachssäure durch Kurzwegdestillation im bei 10^{-1} bar aus dem Destillationstemperaturintervall von 150—200°C. Der Anteil an α -Hydroxycarbonsäuren beträgt dabei ca. 22—27%

Beispiel 1

Gel I, dünnflüssig

	Gew.-%
(a) 1,3-Butylenglycol	2,00
Hydroxyethylcellulose (z. B. Tylose 4000, Hoechst)	0,50
(b) Ethylalkohol	60,0
PEG-40-Hydriertes Ricinusöl	2,0
WWS	0,80
(c) Wasser, ad	100,00

Die unter (a) genannten Bestandteile werden dispergiert, Wasser (c) wird zugegeben, bei Raumtemperatur quellen gelassen, eine Lösung der unter (b) genannten Bestandteile wird nach ca. 15 Minuten zugegeben. Die entstandene Mischung wird homogenisiert und kann abgefüllt werden.

Beispiel 2

Wachsstift I

	Gew.-%
Hydriertes Ricinusöl	5,00
Bienenwachs	6,00
Ceresin (Hart-Ozokerit)	30,00
C ₁₂₋₁₅ -Alkohol-Benzozate	17,00
WWS	0,90
Octyldodecanol ad	100,00

Die Bestandteile werden bei ca. 75°C aufgeschmolzen, gut vermischt und in geeignete Formen gegossen.

Beispiel 3

Wachsstift II

	Gew.-%
Hydriertes Ricinusöl	5,00
Bienenwachs	6,00
Ceresin (Hart-Ozokerit)	30,00
C ₁₂₋₁₅ -Alkohol-Benzozate	17,00
WWS	1,45
Octyldodecanol ad	100,00

Die Bestandteile werden bei ca. 75°C aufgeschmolzen, gut vermischt und in geeignete Formen gegossen.

Beispiel 4

Reinigungsemulsion I

	Gew.-%
(a) Tricetarethphosphat	0,30
Octyldodecanol	2,00
C ₁₂₋₁₅ -Alkohol-Benzozate	2,00
WWS	0,50
C ₁₀₋₃₀ -Alkylacrylate	0,15
(b) Ethylalkohol	10,00
(c) NaOH	0,05
Wasser ad	100,00

Die unter (a) und (c) genannten Bestandteile werden jeweils unter Rühren auf 75°C erwärmt. Sodann werden die Bestandteile (a) zu (c) gegeben. Die Mischung wird auf 35°C abgekühlt. Komponente (b) wird unter Rühren zur Mischung aus (a) und (c) gegeben.

Beispiel 5

Hautreinigungs-Gel I

	Gew.-%
(a) 1,3-Butylenglycol	2,00
Hydroxyethylcellulose (z. B. Tylose 4000, Hoechst)	0,50
(b) Ethylalkohol	60,00
PEG-40-Hydriertes Ricinusöl	2,00
WWS	1,30
(c) Wasser ad.	100,00

Die unter (a) genannten Bestandteile werden dispergiert, Wasser (c) wird zugegeben, bei Raumtemperatur quellen gelassen, eine Lösung der unter (b) genannten Bestandteile wird nach ca. 15 Minuten zugegeben. Die entstandene Mischung wird homogenisiert und kann abgefüllt werden.

Beispiel 6

Gesichtswasser I

	Gew.-%
Ethanol	10,00
WWS	1,00
Wasser ad	100,00

Versuch

Der nachfolgende Versuch soll die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Wollwachssäuregemische demonstrieren.

Gesichtswässer entsprechend den Formulierungen gemäß den Beispielen 6 und 7 wurden auf ihre antimikrobielle Wirksamkeit getestet. Als Kontrolle wurde eine Lösung von 10% Ethanol und 90% Wasser verwendet.

Als Enthemmungsmedium wurde ein Gemisch aus AC-Medium, 3% Tween, 0,3% Lecithin, 0,1% Histidin verwendet.

Suspensionstest

Zur Durchführung eines Suspensionstests wurden Propionibakterien unter aeroben Bedingungen bis zu einer Keimzahl von 10⁶ Keimen/ml angezogen. Anschließend wurde mit der so erhaltenen Keimsuspension ein Suspensionstest über einen Zeitraum von 1 Stunde durchgeführt. Anschließend wurden Aliquots der Inkubationsansätze mit der zehnfachen Menge Enthemmungsmedium verdünnt und auf festen Nährmedien ausplattiert. Nach siebentägiger Inkubation unter anaeroben Bedingungen wurde der Test numerisch ausgewertet.

Ergebnisse

Sowohl die Formulierung gemäß Beispiel 6 als auch die Formulierung gemäß Beispiel 7 reduzierten die Keimzahl in signifikanter Weise. Die Kontrollformulierung bewirkte keine Keimzahlreduzierung.

Patentansprüche

1. Verwendung von Wollwachssäuregemischen, welche gekennzeichnet sind durch folgende Parameter:

Tropfpunkt	50—54°C	
Säurezahl	166-170	
Verseifungszahl	175—190	
OH-Zahl	60—80	10
Jodzahl	7—12	

als wirksames Prinzip gegen unreine Haut, milde Formen der Akne und/oder gegen Propionibacterium acnes. 15

2. Verwendung von Wollwachssäuregemischen, welche erhältlich sind durch Kurzwegdestillation von Rohwollwachssäure bei 10^{-1} bar aus dem Destillationstemperaturintervall von 150—200°C, als wirksames Prinzip gegen unreine Haut, milde Formen der Akne und/oder gegen Propionibacterium acnes. 20

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Wollwachssäuregemische in kosmetischen Zubereitungen in Konzentrationen von 0,05—10,00 Gew.-%, bevorzugt 0,1—5,0 Gew.-%, vorliegen, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen. 25

4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der Zubereitungen im schwach sauren bis neutralen Bereich eingestellt ist, bevorzugt von 4,0 —7,0, besonders bevorzugt von 5,0—6,5. 30

35

40

45

50

55

60

65

- Leers ite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)